

V.N. KARAZIN KHARKOV NATIONAL UNIVERSITY





Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

Медицинский факультет
Кафедра внутренней медицины

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) или иммунная пурпура

Доцент, к.мед.н. Абдуева Фатима Магомедовна
2014

Print

Print



EACCME

European Accreditation Council for Continuing Medical Education

CERTIFICATE

This is to certify that

Fatima Abduyeva

Completed the course


Introduction to immune thrombocytopenia (ITP)

*This course, organised by European CME-CPD Academy
available: www.cme-cpd.eu, is accredited by the
European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)
as a CME activity for medical specialists and awarded*

1 (one) European CME credits (ECMECs)

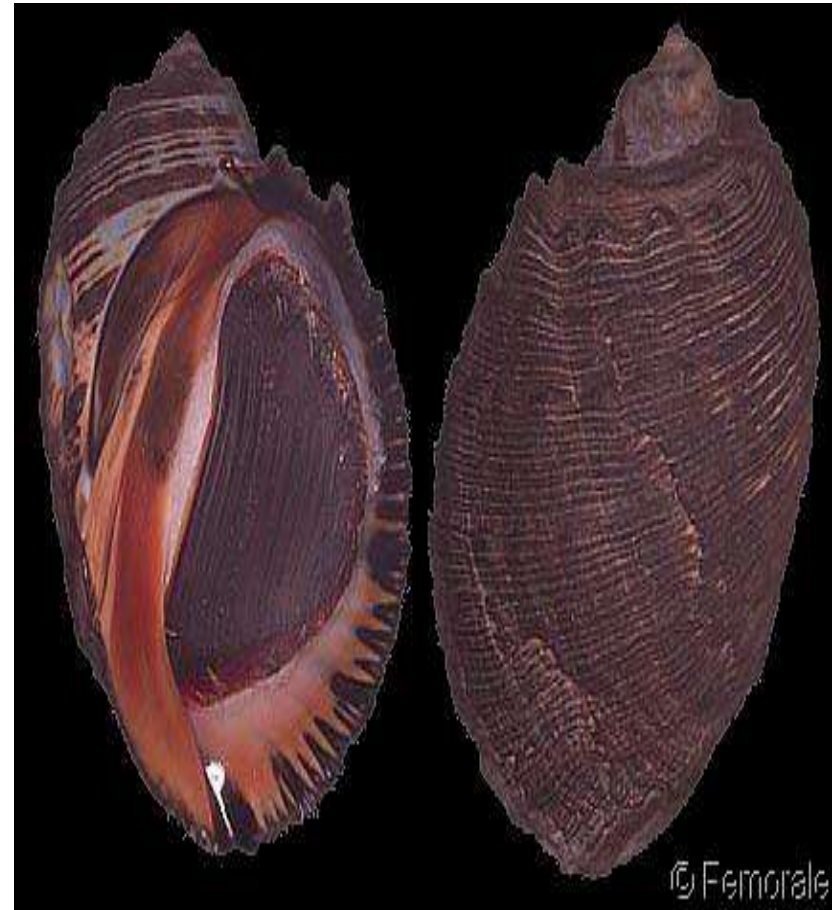
*Tuesday 14 June 2011
Date of completion*

europaean
CME-CPD
academy


Programme organizer

Исторический экскурс

- Пурпурный — цвет, который пришел к нам из Древнего Рима. Этот цвет до сих пор считается цветом императоров, цветом дворцов и богатства.
- Большинство русскоговорящих людей определяют пурпур как оттенок красного. А в английской речи слово «purple» означает цвет фиолетовый в разных его вариантах, включая розовый и малиновый.
- Божественный пурпур — так его называли в древности, берет начало в финикийской цивилизации. Именно там, на восточном побережье Средиземного моря, был открыт этот **природный краситель, который выделяет особая железа, расположенная в мантийной полости моллюсков из семейства багрянок, или мурицид**. Пурпурной краской во времена античности окрашивали ткани, и в ходе очень длительного технологического процесса на разных его этапах материал приобретал сначала желтый, потом зеленый, синий, а в конце — красно-фиолетовый цвет.
- Этот цвет неспроста ассоциируется с богатством. Только самые зажиточные люди могли носить пурпурные одежды: для получения одного грамма краски требовалось собрать и переработать десять тысяч моллюсков!

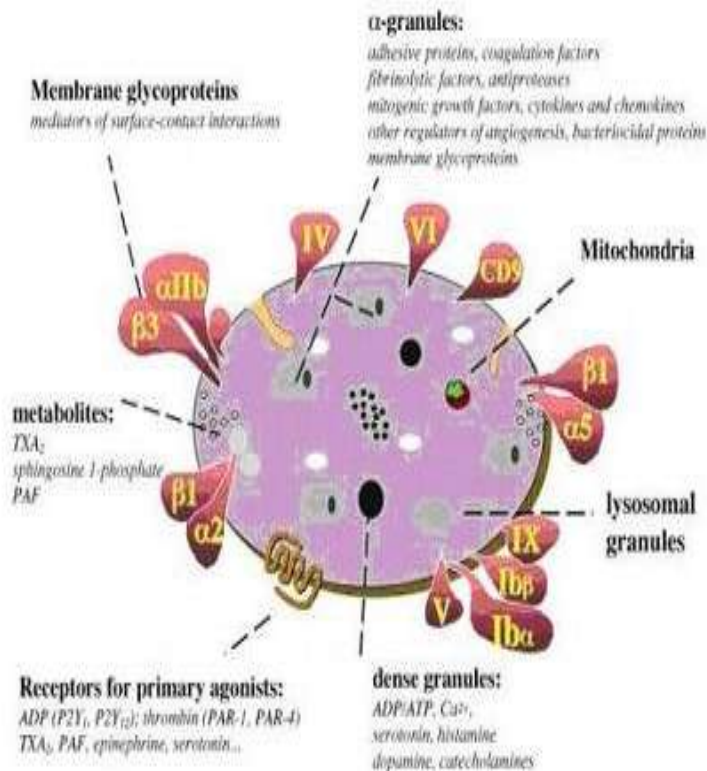


Исторический экскурс



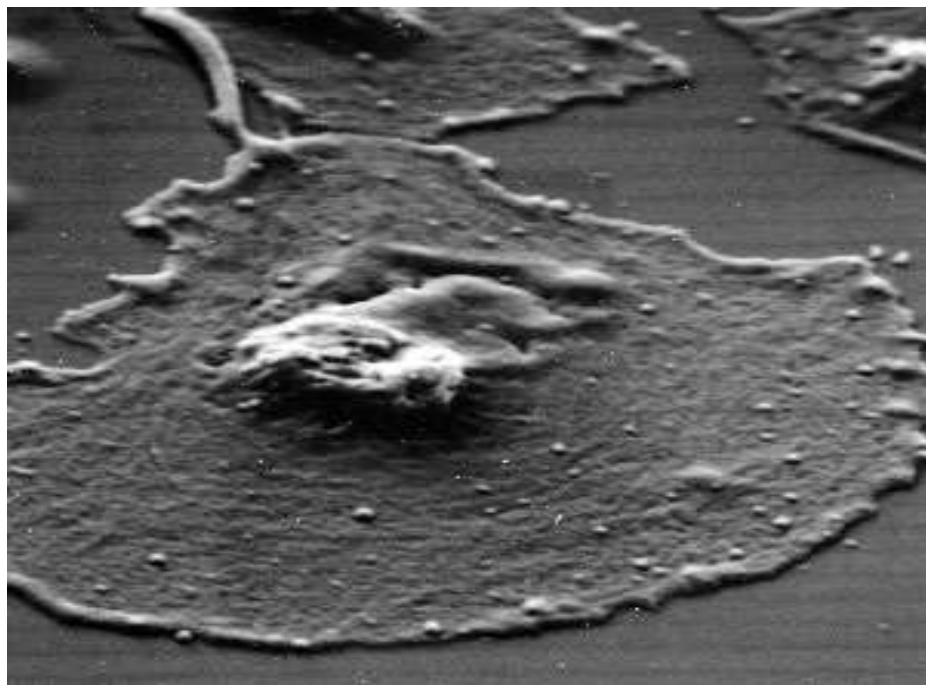
- В 1735 году Верльгоф выделил ИТП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как “болезнь пятнистых геморрагий” у молодых женщин.
- Верльгоф также описал случаи спонтанного и полного выздоровления.
- Через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркуляции.

Функции тромбоцитов

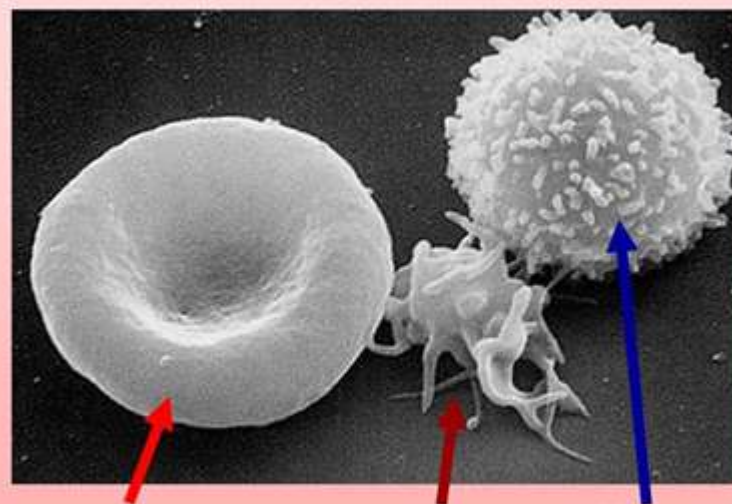


- Первичная остановка кровотечения за счет формирования первичного тромба как результата прилипания адгезии тромбоцита к стенке поврежденного сосуда и агрегации между собой
- Запуск коагуляционного звена гемостаза за счет доставки к месту повреждения плазменных факторов (и прежде всего XII – фактора Хагемана), находящихся на рецепторах пластинок, что завершается формированием полноценного тромба, состоящего из фибрина и обеспечивающего окончательную остановку кровотечения.
- Активное участие в иммунных процессах, т. к. имеют на своей поверхности рецепторы для иммуноглобулинов
- Около 10% циркулирующих в крови кровяных пластинок, т. е. около $20-30 \times 10^9/\text{л}$, обеспечивают трофику сосудов.
- Помимо этого, тромбоциты секретируют серотонин (нейротрансмиттер, улучшающий настроение), а также содержат его предшественник – L-триптофан.
- В отличие от серотонина, который не проникает через гематоэнцефалитический барьер, L-триптофан свободно его проходит. Эти вещества участвуют в регуляции биологических ритмов, аппетита, настроения, циклической смены фаз сна и т. д. С их помощью осуществляется проведение нервных импульсов от органов к головному мозгу и обратно. Также серотонин обладает сосудосуживающим эффектом и стимулирует агрегацию тромбоцитов.

Микрофотографии тромбоцитов



СНИМОК СКАНИРУЮЩЕГО ЭЛЕКТРОННОГО МИКРОСКОПА



ЭРИТРОЦИТ **ТРОМБОЦИТ** **ЛЕЙКОЦИТ**

Определение (1)

ИТП или **болезнь Верльгофа** — это **тромбоцитопения** (снижение числа тромбоцитов в отсутствие иных отклонений при подсчете форменных элементов и в мазке крови) у больных без клинических проявлений других заболеваний или факторов, способных вызвать тромбоцитопению (например, ВИЧ-инфекции, системной красной волчанки, лимфолейкозов, миелодисплазии, агаммаглобулинемии, лечения некоторыми препаратами, посттрансфузионной тромбоцитопении, врожденной или наследственной тромбоцитопении).

Однако изменения в общем анализе крови и мазке крови, вызванные сопутствующими неиммунными нарушениями (такими как дефицит железа или малая талассемия) сами по себе не исключают наличия ИТП.

American College of Physicians, from Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendations of the American Society of Hematology. Ann Intern Med 1997;126:319—326.

Автоімунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП) характеризується як гострий або хронічний геморагічний діатез з ізольованим дефіцитом тромбоцитів та мікроциркуляторним типом кровоточивості. Захворювання зумовлене посиленням і прискоренням руйнування тромбоцитів внаслідок дії автоантитіл, спрямованих проти власних тромбоцитів. Хронічні форми автоімунної тромбоцитопенії (тривалістю понад 6 місяців), причину автоагресії при яких вияснити не вдається, прийнято називати ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура (ІТП).

(Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.07.2010 N 647):

Определение (2)

- **ИТП определяется при изолированном (эритроциты и лейкоциты в норме) снижении тромбоцитов $150 \times 10^9/\text{л}$.**
- "Идиопатический" означает причина неизвестна.
"Тромбоцитопения" означает уменьшение количества тромбоцитов в крови.
"Пурпура" относится к фиолетовой окраске кожи и синякам.

Definition of ITP

- **ITP is defined as:**
 - Isolated thrombocytopenia (plts $<100 \times 10^9/\text{L}$) with otherwise normal complete blood count and peripheral smear
 - No other conditions or factors that can cause (or be associated with) thrombocytopenia
- **Other aetiologies that may be associated with immune or non-immune thrombocytopenia should be excluded prior to the diagnosis of ITP**

Вопросы номенклатуры

- В последние годы как в отечественной, так и зарубежной медицинской литературе все чаще появляются предложения обозначать ИТП как иммунную тромбоцитопению, сохраняя при этом ту же аббревиатуру. Так, в 2009 и 2010 гг. в нескольких номерах журнала «Blood» были опубликованы рекомендации по терминологии, диагностике и лечению ИТП у детей и взрослых, разработанные в ходе нескольких согласительных конференций международной группой признанных экспертов. Согласно достигнутому консенсусу, термин «идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура» рекомендовано исключить из употребления, а аббревиатуру ИТП (англ. ITP – idiopathic thrombocytopenic purpura) применять для обозначения иммунной тромбоцитопении.
- Были внесены некоторые изменения и в название форм ИТП: предложено выделять:
 1. **впервые выявленную ИТП** (вместо острой), критерием которой является длительность заболевания до 3 мес.
 2. **затяжную, или персистирующую**, ИТП с длительностью 3-12 мес.
 3. **хроническую ИТП** – при длительности более 12 мес.
- В то же время в МКБ-10 это заболевание по-прежнему обозначено как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (D 69.3). Исходя из этого, мы продолжаем использовать общепринятое название этого заболевания.

(Третьякова О.С. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура как причина геморрагического синдрома в практике педиатра).

Понятие «пурпура» предусматривает наличие капиллярных геморрагий, точечных кровоизлияний и экхимозов.

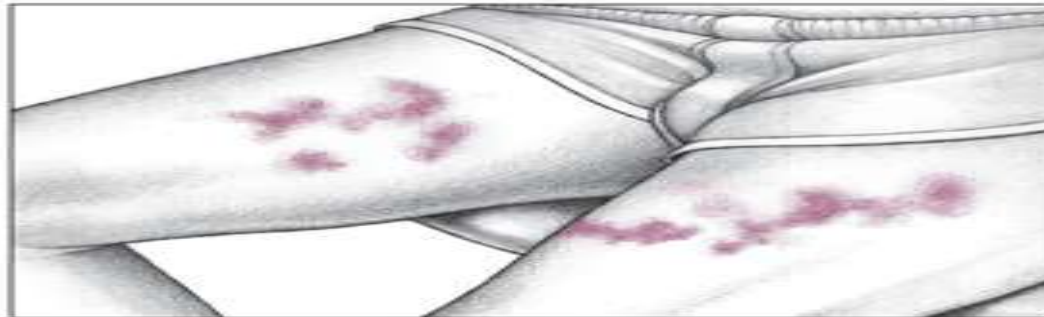
Identifying purpuric lesions

Purpuric lesions fall into three categories: petechiae, ecchymoses, and hematomas.



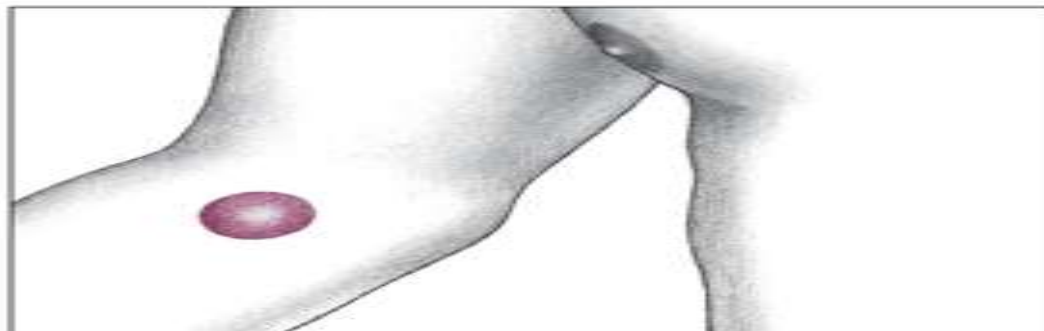
Petechiae

Petechiae are painless, round, pinpoint lesions, 1 to 3 mm in diameter. Caused by extravasation of red blood cells into cutaneous tissue, these red or brown lesions usually arise on dependent portions of the body. They appear and fade in crops and can group to form ecchymoses.



Ecchymoses

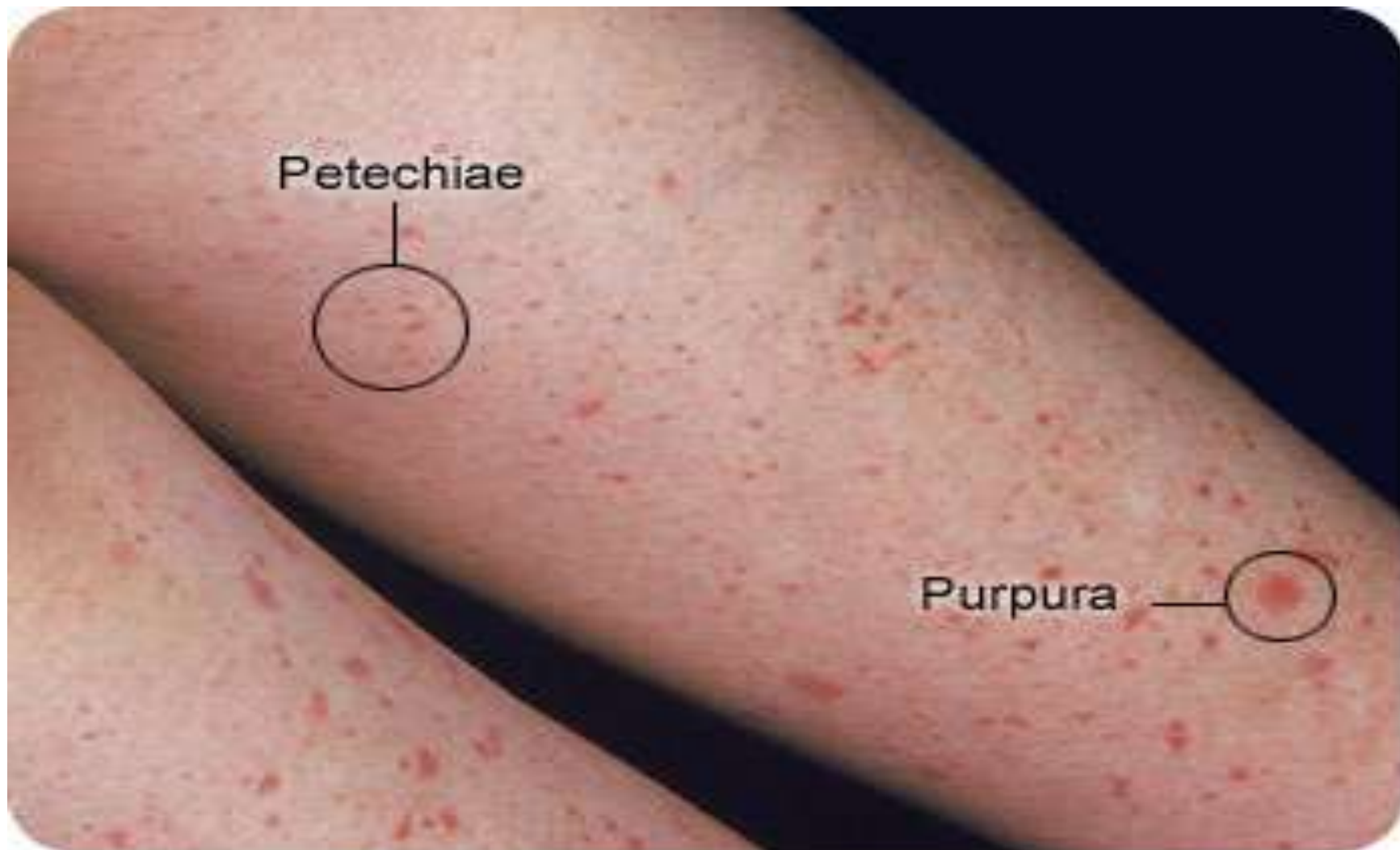
Ecchymoses, another form of blood extravasation, are larger than petechiae. These purple, blue, or yellow-green bruises vary in size and shape and can arise anywhere on the body as a result of trauma. Ecchymoses usually appear on the arms and legs of patients with bleeding disorders.



Hematomas

Hematomas are palpable ecchymoses that are painful and swollen. Usually the result of trauma, superficial hematomas are red, whereas deep hematomas are blue. Hematomas commonly exceed 1 cm in diameter, but their size varies widely.

Петехии и пурпура



Эпидемиология

- ИТП считается наиболее распространенной иммунной гемопатией у детей и взрослых с частотой развития 16-32 на 1 млн населения.
- Заболевание может возникать в любом возрасте, но чаще развивается в дошкольном и школьном периоде.
- После 10-летнего возраста среди страдающих ИТП прослеживается отчетливое преобладание девочек, которые болеют в 2 раза чаще мальчиков.
- Кривая частоты заболеваемости имеет два пика - в возрастной группе до 20 лет и в возрастной группе после 50 лет.
- Женщины болеют чаще мужчин. Соотношение больных женщин и мужчин колеблется в пределах 4–3,3:1, однако в репродуктивном возрасте соотношение выше - 8:1.

Этиология

- **Этиология данного заболевания не установлена.**
- В детском возрасте развитие ИТП чаще наблюдается после инфекционного заболевания, особенно вирусного (грипп, корь, краснуха, ветряная оспа и др.), вакцинации, персистенции вирусов Эпштейн-Барра, цитомегаловируса, парвовируса В19 и т. д.
- *Helicobacter pylori* инфекции в развитии ИТП.
- Лекарственные препараты — хинидин, соли золота, антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, каптоприл, гепарин, салициловая кислота и др.

Причины тромбоцитопении, которые должны быть исключены перед постановкой диагноза ИТП

Alternative causes of thrombocytopenia

- The latest consensus report states that the following should be excluded prior to diagnosis of ITP:
 - HIV, HCV or other infection, other autoimmune and immunodeficiency disorders (including SLE), malignancy
 - Liver disease
 - Drugs (prescription or non-prescription)
 - Alcohol abuse
 - Consumption of quinine (tonic water)
 - Exposure to environmental toxins
 - Bone marrow diseases
 - Recent transfusions and recent immunisations
 - Inherited thrombocytopenia



Патогенез

- Знаменитый эксперимент Harrington–Hollingsworth установил иммунный патогенез ИТП.
- Оседание IgG на поверхности тромбоцитов делает последних восприимчивыми к опсонизации и фагоцитозу макрофагами селезенки.
Во многих случаях причина ИТП на самом деле не идиопатическая, а аутоиммунная, так как антитела против тромбоцитов определяются приблизительно у 60% пациентов.
- **Чаще всего это антитела класса IgG и образуются против тромбоцитарных мембранных гликопротеинов IIb-IIIa или Ib-IX.**
- Также аутоантитела IgG повреждают работу мегакариоцитов - клеток-предшественниц тромбоцитов.
- Последние данные свидетельствуют о том, что стимулом для выработки аутоантител при ИТП, является дисфункция Т-хелперных клеток, реагирующих с антигенами тромбоцитов на поверхности антиген-презентирующих клеток.
Это важное открытие предполагает, что методы лечения, направленные на Т-клетки, могут быть эффективным для лечения ИТП.

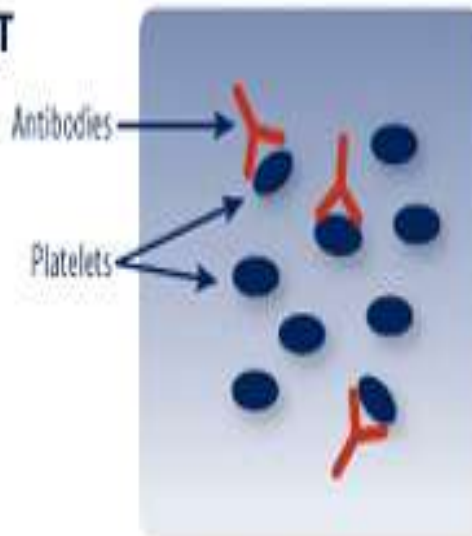
Патогенез

ИТП развивается в результате дисбаланса: повышенное разрушение тромбоцитов при сниженной их выработке в костном мозге.

The two processes involved in ITP¹

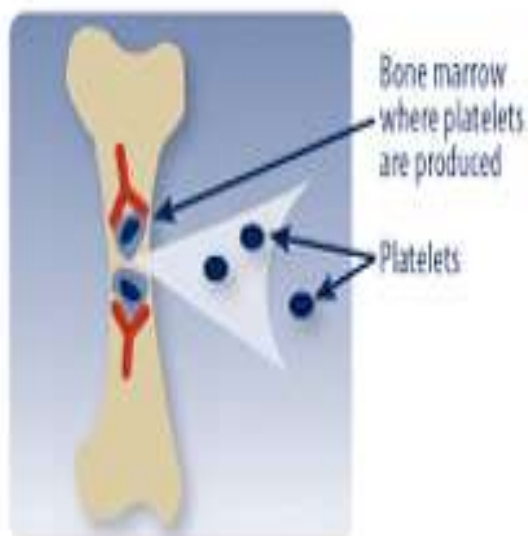
INCREASED PLATELET DESTRUCTION

Antibodies mark platelets, which causes the cells in the immune system to attack and destroy them.



INADEQUATE PLATELET PRODUCTION

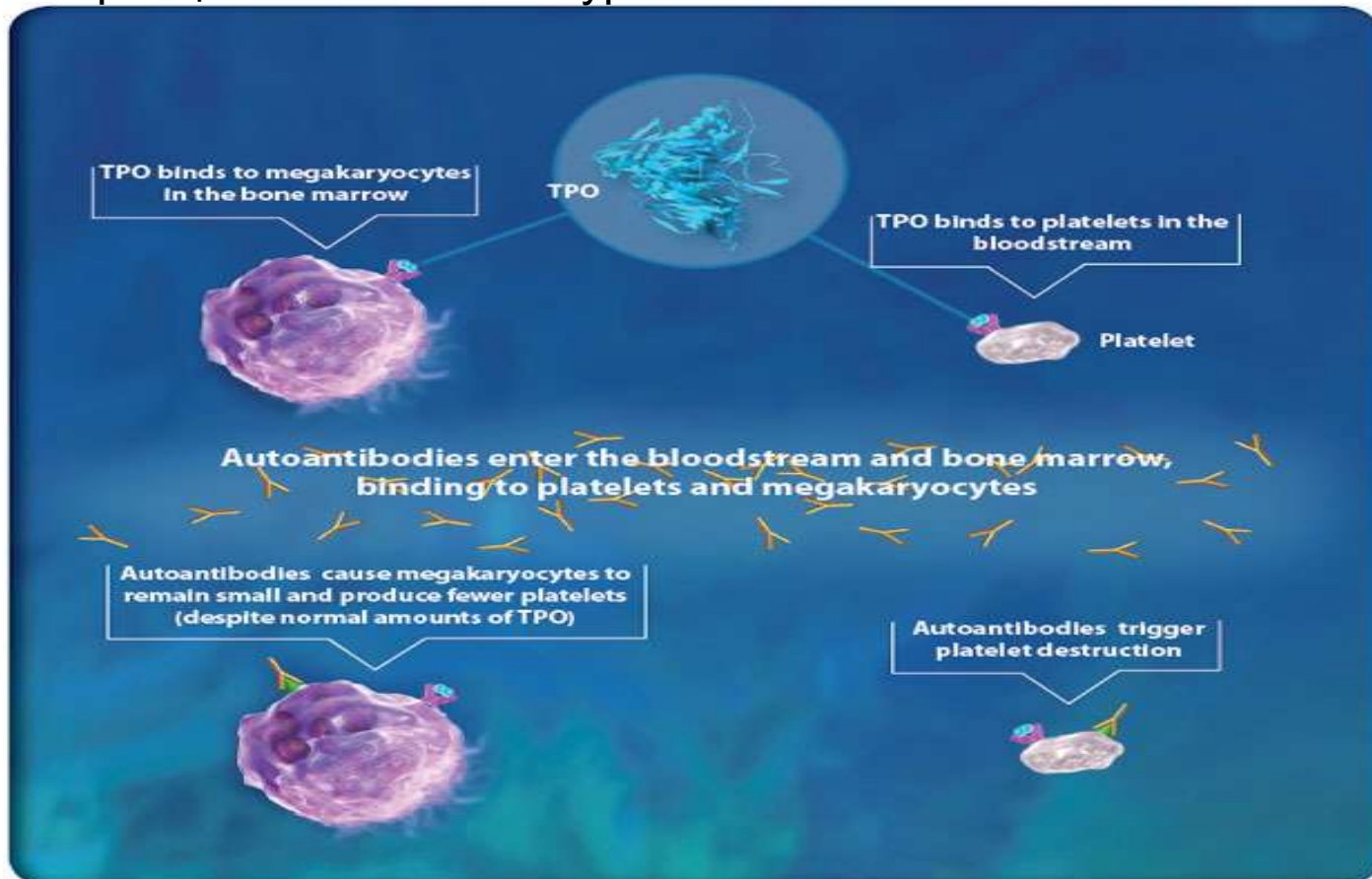
The body doesn't have enough of a protein called thrombopoietin (TPO) to produce an adequate number of platelets to make up for the ones being destroyed.^{2,3}



Патогенез

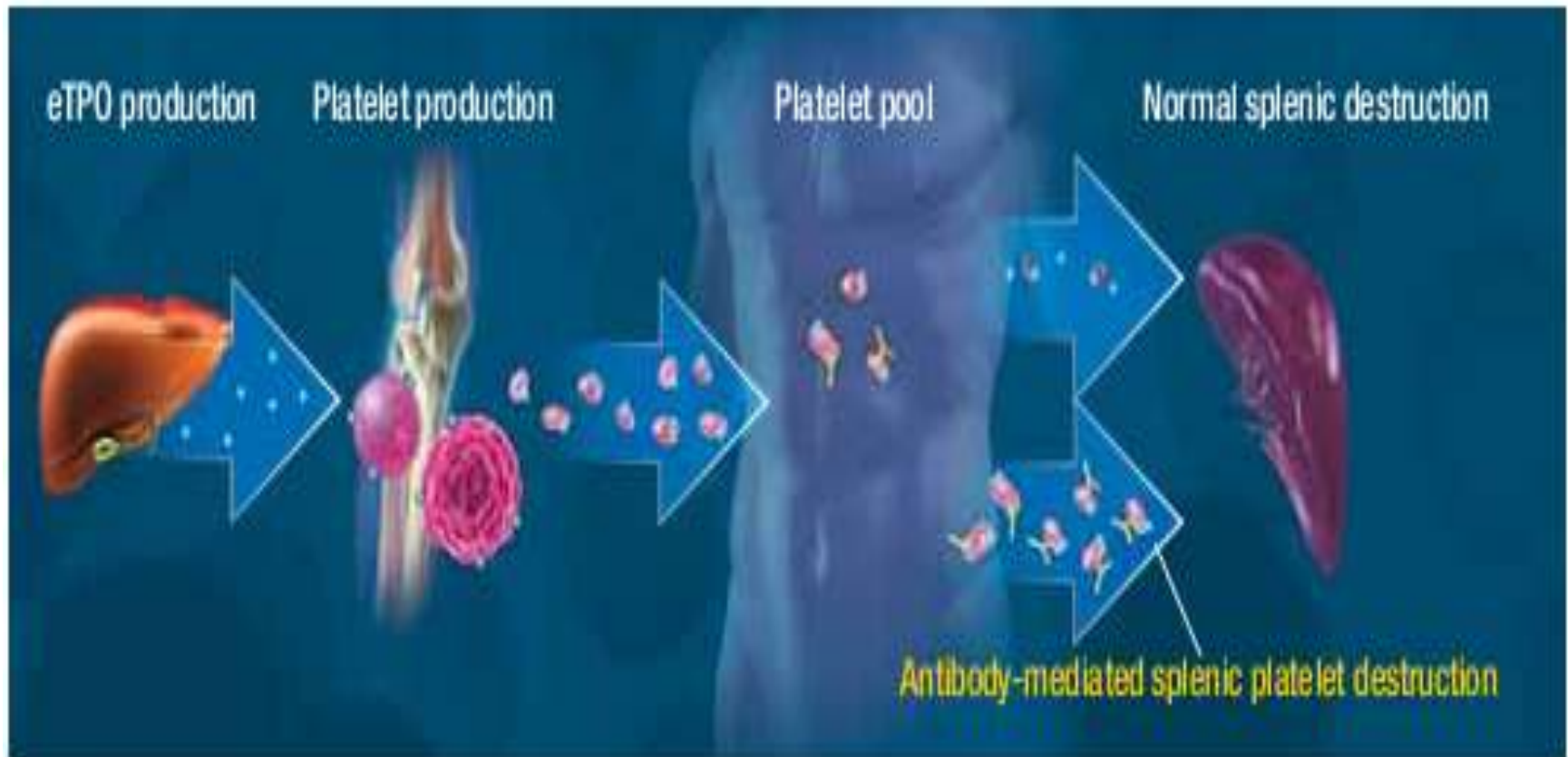
роль эндогенного тромбopoэтина (eTPO)

1. Повышение клиренса эндогенного тромбopoэтин (eTPO), приводящее к снижению уровня eTPO.
2. Продукция антител к мегакариоцитам делает их менее продуктивными, чем обычно.
3. Снижение образования тромбоцитов в результате повреждения мегакариоцитов и снижение уровня eTPO.



Патогенез

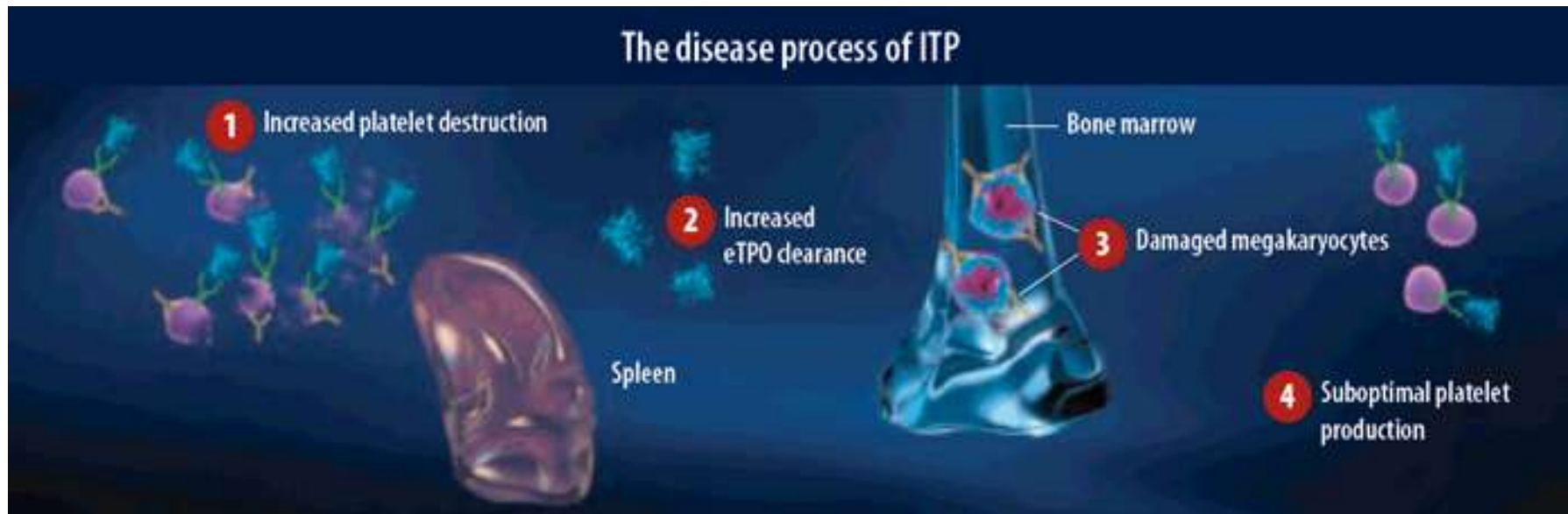
Покрытые антителами тромбоциты распознаются макрофагами, преимущественно в селезенке, приводя к разрушению тромбоцитов там же – в селезенке.



Патогенез

Итак, развитие тромбоцитопении при ИТП происходит в результате следующих патогенетических механизмов:

1. Повышенное разрушение тромбоцитов, вызванное фиксацией аутоантител на тромбоцитах. Продолжительность жизни тромбоцитов при ИТП резко сокращается: с 7–10 дней до нескольких часов.
2. Повышение клиренса эндогенного тромбопоэтина (eTPO), приводящее к снижению уровня eTPO.
3. Продукция антител к мегакариоцитам делает их менее продуктивными, чем обычно.
4. Снижение образования тромбоцитов в результате повреждения мегакариоцитов и снижение уровня eTPO.



Новая классификация ИТП

“International Consensus report on ITP investigation”
and management of primary ITP” 2009

1. Впервые выявленная ИТП (вместо острой),
критерием которой является длительность заболевания
до 3 мес.

2. Затяжная, или персистирующая, ИТП длительностью
3-12 мес.

3. Хроническая ИТП – при длительности более 12 мес.

TERMINOLOGY	DISEASE DURATION
Newly diagnosed (previously acute)	< 3 months
Persistent	3 to 12 months
Chronic	>12 months

Классификация

По тяжести:

- **легкая** (кожный синдром)
- **средней тяжести** (умеренно выраженный геморрагический синдром в виде кожных проявлений и кровотечений, количество тромбоцитов $100-50 \times 10^9/\text{л}$)
- **тяжелая** (длительные и обильные кровотечения, кожные проявления, количество тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$, постгеморрагическая анемия)

Периоды заболевания:

- **Период обострения** (криз)
- **Клиническая ремиссия** (отсутствие каких-либо проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении)
- **Клинико-гематологическая ремиссия**

Количество тромбоцитов, как маркер риска серьезного кровотечения

Platelet count ($\times 10^9/L$)	Symptoms
>50	None
30–50	Excessive bruising with minor trauma
10–30	Spontaneous petechiae or bruising
<10	At risk of internal bleeding

Data taken from Cines & Blanchette. *N Engl J Med* 2002;⁹⁵

Классификация

По форме:

- 1. Гетероиммунная форма** возникает при изменении антигенной структуры тромбоцитов под влиянием различных воздействий (вирусов, новых антигенов, гаптенов). Имеет острое течение. Прогноз благоприятен: по окончании действия причинного фактора выработка антител прекращается. У детей чаще развивается именно эта форма тромбоцитопенической пурпуры.
- 2. Аутоиммунная форма** развивается в результате действия на тромбоциты аутоантител, вырабатываемых против собственных неизмененных кровяных пластинок, мегакариоцитов, а также антигена общего предшественника тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов – стволовой клетки. Имеет хроническое, рецидивирующее течение. Начальные пусковые звенья выработки аутоантител остаются неясными.

Клиника

1. Кожно-слизистый геморрагический синдром

Для него характерны те же признаки, что и для геморрагического синдрома, возникающего при тромбоцитопениях иного генеза: спонтанность, несимметричность, полиморфность и полихромность.

- Геморрагии при ИТП полиморфны, имеют характер петехий и экхимозов различных размеров (от 0,5 до 10 см и более в диаметре) и форм. Так как геморрагический синдром склонен к рецидивированию, то имеет место полихромность, обусловленная наличием геморрагий, находящихся на различных стадиях обратного развития: элементы в зависимости от давности их появления имеют разную окраску — от ярких пурпурных до сине-зеленых и желтых. Обращает на себя внимание неадекватность геморрагий степени внешнего механического воздействия.
- Геморрагии возникают спонтанно (преимущественно ночью) или под влиянием легких ушибов, сдавлений. Они несимметричны, излюбленной локализации в отличие от геморрагического васкулита не имеют. Однако несколько чаще располагаются на конечностях и передней поверхности туловища (большая травматизация этих зон), а также на лбу (близость костных образований). Довольно часто геморрагии возникают в местах инъекций.
- Кровоизлияния в слизистые оболочки отмечаются у 2/3 больных. Это прежде всего слизистые ротовой полости (неба, глотки, миндалин), глаз (конъюнктивы, склеры). Описаны кровоизлияния в стекловидное тело, сетчатку. Наличие геморрагий в области головы, особенно орбиты глаза, рассматривается как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о тяжести состояния и указывающий на высокий риск развития кровоизлияний в головной мозг.
- Геморрагии не возникают на ладонях, подошвах.

Клиника

2. Синдром кровотечений из микроциркуляторного русла

- Как правило, кровотечения развиваются параллельно кожному геморрагическому синдрому. Наиболее типичны спонтанные носовые кровотечения, нередко упорные, обильные, рецидивирующие. Возможно также развитие десневых, маточных, реже желудочно-кишечных, почечных кровотечений. Иногда заболевание сопровождается минимальными проявлениями в виде кровоточивости десен.
- Нередко заболевание проявляет себя длительным кровотечением после удаления зубов. Оно начинается сразу же после вмешательства, длительно (несколько часов, реже день) не купируется, однако после остановки, как правило, не возобновляется, чем и отличается от кровотечения при коагулопатиях, в частности гемофилии.
- В тяжелых случаях возможны кровоизлияния в головной мозг, другие жизненно важные органы (в том числе и надпочечники), что может служить непосредственной причиной смерти. Частота их колеблется в пределах 1–3 %.
- Симптоматика кровоизлияния в головной мозг не является специфичной: головная боль, головокружение, рвота, судороги, менингеальный симптомокомплекс, коматозное состояние или сопор, гемипарезы, параличи. При этом число тромбоцитов у больных, как правило, не превышает $10 \times 10^9/\text{л}$.

Диагностика

- **Не существует «золотого стандарта» постановки диагноза ИТП!**
- **Диагноз основан на наличии следующих признаков:**
 1. Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$
 2. Отсутствие других изменений в анализ крови. Однако в случаях обильных кровопотерь в анализе периферической крови выявляются признаки постгеморрагической анемии и ретикулоцитоз
 3. Исключения заболеваний, способных вызвать изолированную тромбоцитопению (ВИЧ, гепатит С, хеликобактерная инфекция, системной красной волчанки, лимфолейкозов, миелодисплазии, агаммаглобулинемии, лечения некоторыми препаратами, посттрансфузионной тромбоцитопении, врожденной или наследственной тромбоцитопении)
- **Также полезным для определения тактики лечения является определение:**
 1. Группы крови
 2. Резус принадлежности
 3. Количественное определение иммуноглобулина (для того, чтобы исключить иммунодефицитный синдром и у пациентов, у которых предполагается лечение в/в иммуноглобулином)
 4. Прямой тест Кумбса
 5. Исследование костного мозга у определенной категории пациентов (у пациентов старше 60 лет и у пациентов, не отвечающих на терапию первой линии)

Basic assessment parameters

- There is no 'gold standard' in the diagnosis of ITP
- Basic assessment parameters to confirm diagnosis of ITP include:
 - Patient/family history
 - Liver disease
 - CBC and reticulocyte count
 - Peripheral blood film
 - Quantitative immunoglobulin level measurement
 - Bone marrow examination (in selected patients)
 - Blood group (Rh)
 - Direct antiglobulin test
 - *H. pylori*, HIV, HCV

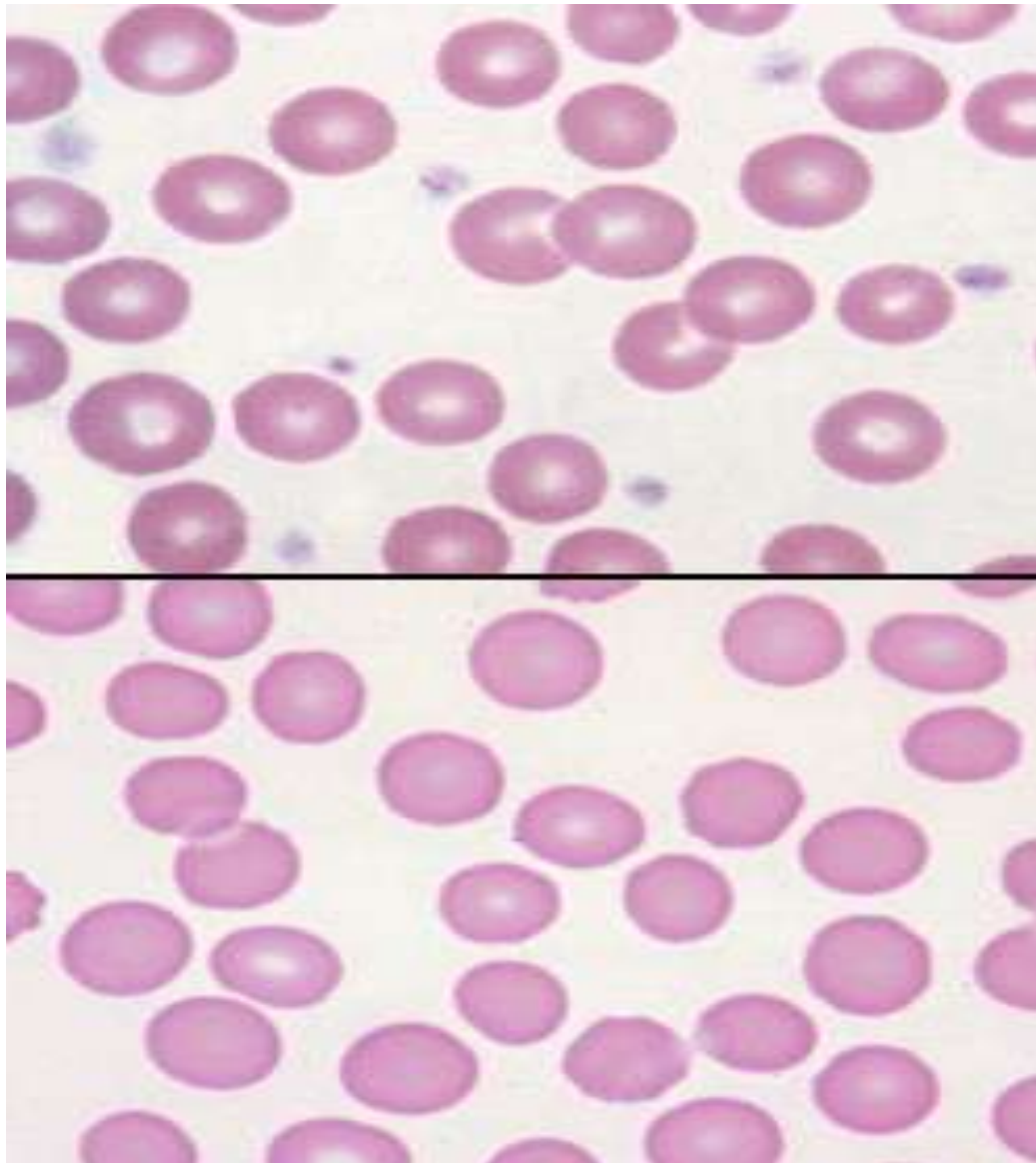


Recommendations for diagnosis

- There is no 'gold standard' test to establish the diagnosis of ITP
- Diagnosis is based on the exclusion of other causes of isolated thrombocytopenia
- Bone marrow examination is appropriate in patients >60 years old and in patients not responding to first-line therapy options
- HIV, HCV and *H. pylori* should be routinely tested for in adult patients
- Quantitative Ig level testing is indicated to exclude an immune deficiency syndrome or when treatment with intravenous immunoglobulin is considered



Верхний мазок: нормальное кол-во тромбоцитов
Нижний мазок: тяжелая тромбоцитопения.



Петехии и пурпура



<http://www.getwellnatural.com/idiopathic-thrombocytopenic-purpura-itp.aspx>



**Рисунок 2. Постинъекционные экхимозы
у пациента с тромбоцитопенией**

Точечные кровоизлияния на небе



<http://www.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-hematology/volume-6-number-2/corticosteroid-resistant-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-case-report-and-literature-review.html>

Экхимозы при ИТП



«Влажная» пурпура – кровоизлияния в слизистые



Такое кровоизлияние – это показание к госпитализации

Лечение

История лечения ИТП

Treatment timeline

For further information, hover over any part of the timeline



Показания к лечению

Лечение редко показано пациентам с тромбоцитопенией $< 50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии:

- Кровотечения
- Травмы
- Операции
- Сопутствующих нарушений коагуляции
- Сопутствующей необходимости в антикоагулянтной терапии

Также лечение показано лицам, чья профессия или стиль жизни предрасполагает к травматизации

Who should be treated? (2)

- Treatment is rarely indicated in patients with platelet counts above $50 \times 10^9/\text{L}$ in the absence of:
 - Bleeding due to platelet dysfunction or another haemostatic defect
 - Trauma
 - Surgery
 - Clearly identified comorbidities for bleeding
 - Mandated anticoagulation therapy
 - Individuals whose profession or lifestyle predisposes them to trauma

Показания к госпитализации

- Больные с выраженными слизисто-кожными, внутренними кровотечениями
- Кровоизлияниями в ЦНС
- Пациенты, у которых впервые выявлен уровень тромбоцитов $<10 \times 10^3 - 20 \times 10^3$ /мкл и нет реакции на терапию;
- Больные с уже установленным диагнозом ИТП при уровне тромбоцитов ниже 5×10^3 /мкл
- Острая постгеморрагическая анемия
- Необходимость проведения спленэктомии

(International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood.- 2010):

Лечение первой, второй и третьей линии

Overview of management options

- According to the latest consensus report, the following treatment classifications are apparent:

Clinical situation	Therapy option	
First-line (initial treatment for newly diagnosed ITP)	Anti-D Corticosteroids: dexamethasone, methylprednisolone, prednis(ol)one IVIg	
Second-line	Azathioprine Cyclosporin A Cyclophosphamide Danazol Dapsone	Mycophenolate mofetil Rituximab Splenectomy Thrombopoietin (TPO)-receptor agonists Vinca alkaloids
Treatment for patients failing first- and second-line therapies	<u>Category A: treatment options with sufficient data</u> TPO-receptor agonists <u>Category B: treatment options with minimal data and considered to have potential for considerable toxicity</u> Campath-1H Combination of first- and second-line therapies Combination chemotherapy Hemopoietic stem cell transplantation (HSCT)	

Терапия первой линии

Лечение кортикостероидами

- Кортикостероиды – это стандартно лечение первой линии у пациентов с первично диагностированной ИТП
- Преднизолон является стандартом начальной терапии первой линии.
- При достижении эффекта дозу преднизолона снижают до полной ее отмены. В ряде случаев один курс терапии глюкокортикоидами позволяет добиться полного выздоровления
- Чтобы избежать осложнений, связанных с преднизолоном, лечение должно быть непродолжительным у отвечающих на терапию и прекращено у тех, кто не отвечает на терапию спустя 4 недели от начала применения преднизолона

Анти-Rh0(D)-иммуноглобулин G (анти-D)

- Терапия антирезус-D-сывороткой — новый метод лечения тромбоцитопений, базирующийся на "конкуренции" тромбоцитов с эритроцитами. Известно, что эритроциты и тромбоциты секвестрируются в системе фагоцитирующих макрофагов. Под действием антирезус-D-сыворотки эритроциты больного активируются и интенсивно разрушаются. Секвестрация же тромбоцитов не происходит, так как макрофаги перегружены активированными эритроцитами. Это приводит к невосребованности тромбоцитов. Последние остаются циркулировать в крови, что удлиняет продолжительность их жизни и приводит, соответственно, к увеличению количества кровяных пластинок, так как костный мозг находится в состоянии гиперплазии.
- Анти-D антитела можно применять у неспленэктомированных Rh+ положительных пациентов
- Побочные эффекты/осложнения:
 - умеренная анемия
 - редко серьезные и даже смертельные случаи внутрисосудистого гемолиза
 - ДВС
 - почечная недостаточность



В/в введение иммуноглобулина (IV Ig)

- **Механизм действия препарата обусловлен конкурентным связыванием Fc-рецепторов макрофагов, что способствует минимизации связывания и фагоцитирования комплексов антитело-тромбоцит**
- У 75 % пациентов применение иммуноглобулина приводит к повышению количества тромбоцитов, более чем у половины из них число тромбоцитов достигает нормальных цифр. Причем эффект наступает значительно быстрее, чем при лечении глюкокортикоидами (через 24 часа). Однако он длится всего лишь 3–4 недели.
- Из группы внутривенных иммуноглобулинов в Украине зарегистрирован сандаглобулин. **Его применяют по схеме: 0,4 г/кг в течение 5 дней ежедневно либо 1 г/кг в течение 2 дней.**
- Побочные эффекты/осложнения (В/в иммуноглобулин, как правило, переносится хорошо, однако в редких случаях может развиваться)
 - острая почечная недостаточность
 - легочная недостаточность
 - гемолиз
 - тромбоз
 - потенциальный риск инфекции
 - асептический менингит

Интенсивная терапия

Интенсивная терапия включает в себя:

- Поливалентный иммуноглобулин в/в капельно
- Рекомбинантный активированный фактор VII а в/в каждые 2 часа до остановки кровотечения
- Экстренная спленэктомия
- Использование ингибиторов фибринолиза - ϵ -аминокапроновая кислота 1-4 г каждые 4-6 часов, максимальная доза, 24 г/сут
- **Н.В. Внутримышечное введение каких-либо препаратов при тромбоцитопении любого происхождения противопоказано из-за высокого риска образования гематом.**

Терапия второй линии

Спленэктомия

- **Экстренная спленэктомия выполняется по жизненным показаниям, прежде всего — при внутричерепном кровоизлиянии.**
- 80% пациентов реагируют на удаление селезенки, у 66% эффект сохраняется без дополнительной терапии не менее 5 лет. Около 14% пациентов не реагируют и у около 20% отмечается рецидив через недели, месяцы, годы
- Большинство гематологов рекомендуют проводить **плановую спленэктомию**, если спустя 3-6 месяцев лечения больному требуется более 10-20 мг/д преднизолона, другие – более длительное внимательное наблюдение за больным.
- В\в Ig, анти-D Ig или пульс-терапия кортикостероидами используются для поднятия уровня тромбоцитов перед операцией, однако спленэктомия может быть безопасно проведена и при достаточно низком уровне тромбоцитов.
- При выполнении спленэктомии подъем уровня тромбоцитов отмечается практически сразу после наложения лигатуры на сосудистый пучок селезенки, а в первые дни после спленэктомии часто наблюдается тромбоцитоз, который является прогностически благоприятным признаком.

Лечение цитостатиками и биологическими препаратами

- У больных, рефрактерных к кортикостероидным гормонам, у которых есть противопоказания для спленэктомии, а также при неэффективности спленэктомии применяют иммуносупрессивную терапию: винкристин, азатиоприн, циклоспорин или циклофосфамид, а также моноклональные антитела - анти CD20 (ритуксимаб), анти CD52 (алемтузумаб) и другие.

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 30.07.2010 N 647

Контроль состояния больного

- После выписки из стационара больные должны находиться под наблюдением гематолога.
- Поддерживающая терапия стероидными гормонами или иммунодепрессантами больным проводится амбулаторно под контролем гематолога.
- Контрольные осмотры осуществляют в зависимости от наличия геморрагического синдрома.

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України 30.07.2010 N 647

Прогноз

- Спонтанное улучшение или поздняя ремиссия может произойти через 6-12 месяцев после постановки диагноза, более того, некоторые пациенты могут выздоравливать даже через несколько лет после установления диагноза (*International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood.- 2010*).
- При гетероиммунной форме ИТП, для которой характерно острое течение, геморрагический синдром обычно удается купировать в течение месяца с довольно быстрой обратной динамикой клинических симптомов. Выздоровление нередко наступает уже через 2-3 месяца, т. к. длительность тромбоцитопении определяется временем циркуляции в крови АТА, которая колеблется от 3-6 недель до 3-6 месяцев (*Третьякова О.С. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура как причина геморрагического синдрома в практике педиатра*).
- Летальность составляет около 10%. Основная причина гибели больных -кровоизлияние в головной мозг.

Литература

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.07.2010 N 647 КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ надання медичної допомоги хворим на хронічну автоімунну тромбоцитопенічну пурпуру
2. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood.- 2010 vol. 115 no. 2 168-186
- Третьякова О.С. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура как причина геморрагического синдрома в практике педиатра: этиопатогенез, клинические проявления. Дитячий лікар. - № 2 .- 2011.- стр. 36-42

**Спасибо за внимание и до
новой встречи**

